

## Ανοσοτροποποιητικές Θεραπείες στην COVID-19

Γνωρίζουμε ότι η ανοσοτροποποιητικές θεραπείες στην COVID-19, και ειδικά στις πιο σοβαρές μορφές της, μπορεί να βελτιώσουν την έκβαση των ασθενών. Τα θετικά αποτελέσματα από τη μελέτη RECOVERY καθιέρωσαν την δεξαμεθαζόνη σαν βασική θεραπεία για τους περισσότερους νοσηλευόμενους ασθενείς που χρειάζονται οξυγόνο. Επιπλέον γνωρίζουμε επίσης ότι το δικό μας ανοσοποιητικό σύστημα παίζει σημαντικό ρόλο στην εκκαθάριση αυτού του ιού. Τέθηκε λοιπόν από τη αρχή το ερώτημα αν θα μπορούσαν να βελτιωθούν τα αποτελέσματα της θεραπείας με πιο στοχευμένες προσεγγίσεις: είτε με αναστολή της υπερβολικής ανοσολογικής απόκρισης, είτε με «ενίσχυση» του ανοσοποιητικού μας συστήματος μέσω μονοκλωνικών αντισωμάτων. Οι Καθηγητές της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Ευστάθιος Καστρίτης** και **Θάνος Δημόπουλος** (Πρύτανης ΕΚΠΑ), συνοψίζουν τα μέχρι τώρα δεδομένα.

Το πρώτο φάρμακο με το οποίο ξεκίνησαν οι μελέτες των ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων στην COVID-19 είναι το **tocilizumab**, ένας αναστολέας της ιντερλευκίνης-6 (IL-6). Το tocilizumab χρησιμοποιείται ακόμα ευρέως, εκτός ένδειξης, για τη θεραπεία της COVID-19 από την έναρξη της πανδημίας. Πολλές μελέτες παρατήρησης και μικρές προοπτικές μελέτες έδειχναν ότι η χρήση του tocilizumab έχει κλινικά οφέλη. Τον περασμένο μήνα παρουσιάστηκαν τα αποτελέσματα από τέσσερις πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές του tocilizumab – οι τρεις σε περιοδικά με κριτές και μία ως προ-δημοσίευση. Όλες αφορούσαν νοσηλευόμενους ασθενείς που δεν λάμβαναν μηχανικό αερισμό (δεν ήταν διασωληνωμένοι) και σε όλες συγκρίθηκε το tocilizumab με την «συνηθισμένη φροντίδα».

Οι τέσσερις αυτές μελέτες ήταν:

1. **Μελέτη RCT-TCZ-COVID-19** (ενέταξε n = 126 ασθενείς): Το κύριο τελικό σημείο ήταν η υποξαιμία (όπως καθορίστηκε από το πρωτόκολλο), η εισαγωγή σε ΜΕΘ ή ο θάνατος. Οι ερευνητές σταμάτησαν τη μελέτη νωρίς λόγω «ματαιότητας» (δηλαδή η προκαταρκτική ενδιάμεση ανάλυση έδειξε ότι δεν θα μπορούσε να υπάρξει διαφορά).
2. **Μελέτη CORIMUNO-19-TOCI-1** (ενέταξε n = 131 ασθενείς): Δύο τελικά σημεία ήταν πρωταρχικού ενδιαφέροντος - βαθμολογίες υψηλότερες από 5 στην κλίμακα κλινικής προόδου 10 σημείων της WHO (WHO-CPS) την ημέρα 4 και επιβίωση χωρίς ανάγκη μηχανικού αερισμού (συμπεριλαμβανομένου μη επεμβατικού αερισμού) την 14η ημέρα. Το Tocilizumab δεν έδειξε αποτελεσματικότητα στο πρώτο μέτρο και το «ίσως» μείωσε την ανάγκη για μηχανικό αερισμό (τα αποτελέσματα ήταν οριακά). Δεν υπήρχε διαφορά στη θνησιμότητα.
3. **Μελέτη BACC Bay Tocilizumab** (ενέταξε n = 243 ασθενείς): Σε αντίθεση με τις δύο πρώτες, αυτή ήταν μια δοκιμή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, με τυχαιοποίηση 2:1 σε tocilizumab ή εικονικό φάρμακο. Το Tocilizumab δεν μείωσε σημαντικά την πιθανότητα διασωλήνωσης ή τη θνησιμότητα, το κύριο καταληκτικό σημείο. Δεδομένου όμως ότι τα διαστήματα εμπιστοσύνης γύρω από την εκτίμηση του σημείου για όφελος ή βλάβη ήταν ευρύ, η μελέτη δεν μπορούσε να αποκλείσει κανένα.
4. **Μελέτη EMPACTA** (ενέταξε n = 389 ασθενείς): Επίσης αυτή η μελέτη ήταν ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο. Το κύριο καταληκτικό σημείο αυτής της μελέτης ήταν ο θάνατος ή ανάγκη για διασωλήνωση / μηχανικό αερισμό μέχρι την ημέρα 28. Εδώ, το tocilizumab μείωσε την πιθανότητα για μηχανικό αερισμό, αλλά η θνησιμότητα την ημέρα 28 δεν βελτιώθηκε και ήταν αριθμητικά υψηλότερη με τη

θεραπεία με tocilizumab (10,4% έναντι 8,6%). (Η μελέτη αυτή δεν έχει ακόμη αξιολογηθεί από κριτές)

Επιπλέον, ένα δελτίο τύπου τον Σεπτέμβριο που αφορούσε τη μεγαλύτερη τυχαιοποιημένη μελέτη – την **μελέτη COVACTA**, με 450 συμμετέχοντες – ανέφερε ότι η μελέτη δεν πέτυχε το κύριο καταληκτικό σημείο της βελτίωσης της κλινικής κατάστασης ούτε το δευτερεύον καταληκτικό σημείο της μειωμένης θνησιμότητας.

**Έτσι, τα βασικά δεδομένα σήμερα δεν υποστηρίζουν τη χρήση του tocilizumab στο πλαίσιο της καθιερωμένης θεραπείας για την αντιμετώπιση της COVID-19.** Ο χρόνος θα δείξει εάν τυχόν υπάρχουν δευτερεύοντα οφέλη από αυτή την στοχευμένη και ισχυρή ανοσοκατασταλτική θεραπεία η οποία όμως έχει υψηλό κόστος και πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες (συμπεριλαμβανομένου του αυξανόμενου κινδύνου λοιμώξεων).

**Τα μονοκλωνικά αντισώματα** είναι πολλά υποσχόμενες θεραπείες - αλλά το εάν είναι πράγματι αποτελεσματικά, και αν ναι σε ποιους ασθενείς, παραμένει ασαφές. Αυτό που φαίνεται ξεκάθαρα είναι ότι τα μονοκλωνικά αντισώματα που αναπτύσσονται από τις εταιρείες Lilly και Regeneron και που βρίσκονται σε προχωρημένες κλινικές δοκιμές, **δεν βελτιώνουν την έκβαση σε ασθενείς με σοβαρή νόσο.** Πρώτον, το NIH σταμάτησε τη μελέτη του μονοκλωνικού αντισώματος LY-CoV555 (της Lilly) σε αυτόν τον πληθυσμό, δηλ. σε ασθενείς με σοβαρή νόσο.

Ακολούθησε μια παύση της ένταξης στην μελέτη για ένα πιθανό ζήτημα ασφάλειας, αλλά τελικά, η απόφαση προέκυψε από την έλλειψη οφέλους, επίσης γνωστή ως ανάλυση ματαιότητας. Είναι σημαντικό ότι η μελέτη του LY-CoV555 συνεχίζεται σε εξω-νοσοκομειακούς ασθενείς με COVID-19, οι οποίοι μπορούν να ωφεληθούν όπως αποδεικνύεται από τη μειωμένη ανάγκη για νοσηλεία στη μελέτη φάσης 2. **Με βάση μάλιστα αυτή τη μελέτη σε εξω-νοσοκομειακούς ασθενείς το φάρμακο (πλέον με το όνομα bamlanivimab) έλαβε άδεια από τον FDA για ενδοφλέβια χορήγηση νωρίς στην πορεία της νόσου σε ασθενείς με ήπια ή μέτριας βαρύτητας νόσο που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο σοβαρής νόσου ή νοσηλείας.**

Στη συνέχεια, η Regeneron ανακοίνωσε ότι διέκοψε τη δική της μελέτη για το **REGN-COV2** (ένα «κοκτέιλ» αντισωμάτων) σε ασθενείς που χρειάζονται οξυγόνο σε υψηλή ροή ή μηχανικό αερισμό, αναφέροντας τόσο την έλλειψη αποτελεσματικότητας όσο και μια πιθανή ανησυχία για την ασφάλεια. Θα μπορούσε να παίζει ρόλο η «ανοσολογική ενίσχυση»; Οι δοκιμές αυτής της θεραπείας σε άλλους πληθυσμούς ασθενών συνεχίζονται. Το REGN-COV2 είναι μία από τις πολλές θεραπείες που δόθηκαν στον πρόεδρο Ν. Τραμπ κατά τη διάρκεια της νοσηλείας του. Είναι επίσης μέρος της μεγαλύτερης μελέτης RECOVERY που διεξήχθη στη Βρετανία και αυτά τα αρνητικά αποτελέσματα θα οδηγήσουν σε αναθεώρηση δεδομένων από την ανεξάρτητη επιτροπή παρακολούθησης της μελέτης.

**Έτσι, καμία θεραπεία με αντισώματα δεν ήταν αποτελεσματική στους πιο σοβαρά ασθενείς με COVID-19.** Και αν τελικά αυτές οι πολλά υποσχόμενες θεραπείες για ήπια νόσο αποδειχθούν αποτελεσματικές, τα εμπόδια και οι προκλήσεις για την μαζική χορήγηση αυτών των ενδοφλέβιων θεραπειών σε εξωτερικούς ασθενείς με COVID-19 θα είναι τεράστια.

Μια άλλη θεραπεία με ανοσοτροποποιητικό φάρμακο για την COVID-19, αφορά το **anakinra**, έναν αναστολέα της ιντερλευκίνης-1 (IL-1). Το anakinra βρίσκεται υπό αξιολόγηση στην κλινική **μελέτη ANACONDA**, που συνέκρινε το anakinra με την βέλτιστη καθιερωμένη

θεραπείας σε νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19. Είναι μια ανοιχτή μελέτη, με προγραμματισμένη ένταξη 240 ασθενών, και πρωταρχικό καταληκτικό σημείο την επιβίωση χωρίς ανάγκη για μηχανικό αερισμό ή οξυγόνωση με εξωσωματική μεμβράνη (ECMO). Η μελέτη έχει προς το παρόν σταματήσει λόγω υπερβολικής θνησιμότητας στο σκέλος της παρέμβασης (του anakinra) ενώ αναμένονται περισσότερες λεπτομέρειες. **Μελέτες με την χορήγηση anakinra γίνονται και στην Ελλάδα, χρησιμοποιώντας όμως μια πιο στοχευμένη προσέγγιση με βάση το προφίλ της ανοσολογικής απάντησης των ασθενών. Αυτή η προσέγγιση φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματική.**

Τι γίνεται με τις μελέτες παρατήρησης που έχουν δείξει θετικά αποτελέσματα ; Τόσο για το tocilizumab όσο και για το anakinra, τα δεδομένα μπορεί να είναι παραπλανητικά, ακόμη και όταν τα μηχανιστικά μοντέλα δείχνουν ότι η θεραπεία θα πρέπει να λειτουργεί. Το ανοσοποιητικό σύστημα είναι πολύ περίπλοκο. Πιθανόν δεν μπορούμε να καταστέλλουμε επιλεκτικά το ανοσοποιητικό σύστημα και να αναμένουμε ευνοϊκά αποτελέσματα κατά τη θεραπεία μιας νέας ασθένειας. Γι 'αυτό, όλες αυτές οι θεραπείες χρειάζονται δεδομένα από ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές προτού μπορούν να εγκριθούν ευρέως.